

別紙1

厚生労働科学研究費補助金  
ヒトゲノム・再生医療等研究事業

移植医療に関する国際比較分析に関する研究

平成16年度 総括研究報告書

主任研究者 白倉 良太

13 / 18冊

平成17（2005）年3月

目 次

I. 総括研究報告書

移植医療に関する国際比較分析に関する研究・・・・・・・・・・ 1

白倉良太

(資料) 白倉班における調査・検討事項

海外渡航臓器移植者数

II. 分担研究

移植医療に関する国際比較分析に関する研究・・・・・・・・・・ 5

田中 秀治

(資料) 脳死および脳幹死の定義

米国・州別・脳死判定基準

最近3年間の臓器提供状況 (Cincinnati 地域)

III. 全体資料

WHOオタワ会議議事次第・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 9

WHOオタワ会議議事要旨

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・・・・・・・・・ 16

V. 研究成果の刊行物・別刷

厚生労働科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）  
総括 研究報告書

移植医療に関する国際比較分析に関する研究

主任研究者 白倉 良太 大阪大学大学院医学系研究科教授

研究要旨 移植医療政策に関連するシンクタンクの組織・機能確立を促すべく方法論を1年間模索した。(1) 脳死移植実現までの30年間の歴史的資料のアーカイブ、データベース化 (2) 内外の現況をリアルタイムで知るための情報網の構築 (主にWEBのリンク) (3) 今後の法や基準の改善、改革活動に必要なシンクタンクの形成をめざした。

白倉良太	大阪大学大学院 医学系研究科	教授
福寫教偉	大阪大学大学院 医学系研究科	講師
古川博之	北海道大学大学院 医学研究科	教授
杉田正夫	山梨大学医学部 附属病院	助手
田中秀治	国士舘大学 スポーツ医科学科	教授
菊地耕三	(財) 臓器移植ネットワーク	副本部長 チーフコーディネータ
篠崎尚史	東京歯科大学市川総合 病院角膜センター	センター 長
岡本真一郎	慶應義塾大学 医学部	助教授
高橋恒夫	東京大学医科学研究所 細胞プロセッシング	教授
高原史郎	大阪大学大学院 医学系研究科	教授
長谷川友紀	東邦大学医学部医学科	助教授

A. 研究目的

今後の移植政策決定時に参考資料として必要となる「諸外国の状況」を常に新しく保ち、かつ集約し、分析を行うことを、本研究班の目的とする。

B. 研究方法

分担課題は設けず以下の項目について共同作

業を行った。

- (1) 脳死移植実現までの30年間の歴史的資料のアーカイブ、データベース化
- (2) 内外の現況をリアルタイムで知るための情報網の構築 (主にWEBのリンク)
- (3) 今後の法や基準の改善、改革活動に必要なシンクタンクの形成
- (4) 移植医療のグローバル化に伴う諸問題へのわが国の対応、方針の案出

また、厚生労働省健康局疾病対策課臓器対策室の要請で、臓器移植法改正や、WHOの会議に必要な資料は、緊急性を要するので班員の努力で可能な限り迅速に調べる努力をした。

C. 研究結果

(1) (2) については、構想と実現のための準備状況を以下にまとめる。

具体的には、臓器対策室にある、これまでの約20年間の移植に関する資料をはじめ、学会、研究会の事務局が保存する資料、患者団体が保有する資料をできるだけ電子ファイルにして、図書管理システムに似た管理方法で保存することにした。電子化できないものはそのまま保存するが、内容と資料名をリスト化して検索ができるようにする。

WEBサイトのリンク網と、必要とする内容の定期的チェック・公表はリアルタイムに行えるよう工夫し、関係者 and/or 一般市民にHP上で公開する。HPは既存の移植関連サイトであ

る“Transplantation Communication”の移植学会が借りているページを利用して立ち上げる。資料の整理、データベース化の作業と、WEBサイトの制作、維持は委託事業とすることにした。

立ち上げに最低2年、年間予算400万円で(株)シナジーと交渉中。以後の、管理、維持、事業拡張のため年間500万円前後の恒常的予算を確保する。

シンクタンクについては、(1)(2)の結果についてくるものと考え、班研究終了時に組織構成を提案する。それまでは班会議で代行する。

(4)については、逐次対応する。

以上とは別に、臓器対策室からの要望で、調査活動を行った。別紙(白倉資料1)に要望内容を示す。臓器移植関係では、臓器移植法の改正に関係する諸外国の最新情報の収集が主で、法改正後の省令等関連法の整合に必要な調査・検討8項目が示され、逐次報告した。

#### D. 考察

我が国における移植医療施策については、今後も様々な観点より、より良い方策を検討していく必要がある、その中で、諸外国の状況については、検討の際に参考になる。しかしながら、諸外国の状況については、刻々と変化しており、正確な情報を把握することは必ずしも容易ではない。シンクタンクを機能させるためには、過去の資料、データも必要である。

移植医療政策に関連するシンクタンク的組織を作って、機能させるための方法論を1年間模

索した。厚労省臓器対策室内にその機能を構築するのがベストであるが、恒常的にそれを維持することは不可能との結論になった。恒常的に維持する環境としては(社)日本臓器移植ネットワークが適しているが、マンパワーを含めて物理的に無理であることが判明。大学や研究所の移植関連部門(例えば大学付属病院の移植医療部など)にシステムを構築しても程度の差はあれ、ネットワークと同じ状況で、シンクタンク機能を維持することは困難と考える。内外の情報をリアルタイムに収集する機能を維持するにはそれなりの“頭脳”と“筋肉”がいるし、ハードウェアとソフトウェアが必要である。17年度と18年度の予算がうまく使くと仮定し、システムの立ち上げを含めて委託事業とする可能性について、候補企業と検討を進めてきた。その“頭脳”の維持には、厚労省、移植学会、患者の会、関連学会・研究会から代表を出して編成する運営会議を組織する必要があると考えている。

平行して、どのような情報・データが必要かを検討する必要があると考える。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

本年は、この研究班の成果を発表することはできなかった。

H. 知的財産の出願等 なし

(別紙・白倉資料1)

## 白倉班における調査・検討事項

### (臓器移植関係)

#### 1. 渡航移植の実態

- ・国別（欧米以外のアジア諸国も可能か）、臓器別、年齢別の件数
- ・日本人に対する渡航移植のルール。また欧州等の一定地域内において、レシピエントの移動も含めた国際的な臓器配分ルールの有無。

#### 2. 諸外国における優先提供の実態

- ・米国は優先提供を許容、ヨーロッパ諸国では認められるか。
- ・米国での優先提供の運用実態（OP0における運用方法、またOP0毎の違い）。

#### 3. 小児臓器提供について

- ・被虐待児の取扱い（被虐待児を排除しているか、排除しているとするならばその方法）

#### 4. 臓器提供意思表示の方法

- ・海外の意思表示カードの内容（カードそのものの入手）、普及率・所持率について
- ・登録制は採用されているか。
- ・運転免許証・被保険者証は活用されているか。
- ・どのような意思確認方法により臓器提供に至るかの割合（意思表示カード有、家族による本人意思の推定、本人意思不明での家族意思など、どの方法で提供に至るのか）

#### 5. 脳死に対する考え方の各国比較

- ・脳死判定基準の改正、補助検査追加等の有無
- ・各国の法律・ガイドラインにおける意思表示要件・臓器移植に関する各国の年報等の和訳

#### 6. EUROTRANSPLANT 等における臓器配分の方法

（臓器が出た国のレシピエントに提供されるような仕組みになっているのか、特別な国内法が存在する場合には、どのような運用をしているのか）

#### 7. 米国における臓器配分ルール（UNOS と OP0 の関係）の整理

#### 8. 臓器提供病院に対するインセンティブの確保

- ・Spanish model 以外に、日本の制度に馴染む方法があるか。

### (組織移植関連)

#### 9. 組織移植に関する各国の規制状況。またヒト由来組織の医療材料としての扱い、売買されているか等 → WHO会議における情報収集

#### 10. 臍帯移植の普及状況（レシピエント選択基準など）

### (造血幹細胞移植関係)

#### 11. 米国における骨髄バンク、臍帯血バンク体制の再整理

#### 12. 米国の50歳以上の骨髄ドナーにおける有害事象の発生率について

- ・国内の非血縁ドナーの提供年齢上限を50→55歳まで引き上げるという議論を踏まえ

#### 13. 臍帯血の薬事法上の取扱いに関する各国の状況

（生物由来医薬品としての扱いとなっているのか、トレーサビリティを確保しているか等）

## 海外渡航臓器移植患者数

- 平成17年2月末日現在までに海外に渡航し臓器の移植を受けた患者数は次のとおり。
- なお、数値等は、心臓及び肺について、過去これまで海外で移植を受けた患者であって、小児循環器学会「臓器移植委員会ワーキンググループ」が把握している患者数。肝臓については、平成11年度厚生科学研究費補助金「免疫・アレルギー等研究事業（臓器移植部門）」の「胸部臓器移植の追跡、評価の情報システムに関する研究」担当班が把握している患者数に京大の江川先生からのデータを追加。
- 肝の+αは2001年までに中国で行われた非公式移植を示すもので、実数が把握できていない。

（心臓は平成17年2月21日現在）

渡航先国（年齢）		心臓	肺	肝臓
アメリカ	15歳未満	28	4	10
	15歳以上	38	3	26
	総数	66	7	36
イギリス	15歳未満	3	0	1
	15歳以上	4	0	2
	総数	7	0	3
ドイツ	15歳未満	2	0	1
	15歳以上	4	0	7
	総数	6	0	8
オーストラリア	15歳未満	0	0	66
	15歳以上	0	0	58
	総数	0	0	124
その他	15歳未満	1	0	6
	15歳以上	1	0	12
	総数	2	0	18
総数		81	7	189

※ 上記は便宜上移植患者の年齢を15歳で分けているが、各事例における臓器提供者の年齢は把握していない。

※ 研究班の把握している各臓器の海外渡航による第1例目の臓器移植は、それぞれ、心臓：昭和59年5月、肺：平成6年1月、肝臓：昭和61年3月である。

厚生科学研究補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）  
分担研究報告書

移植医療に関する国際比較分析に関する研究（H16-再生-005）

分担研究者 田中 秀治 杏林大学救急医学客員教授  
研究協力者 小泉 健雄 杏林大学救急医学教室  
青木 大 杏林大学臓器組織移植センター

研究要旨：本研究班においては諸外国における具体的な脳死判定方法や脳死判定基準と我が国の脳死判定基準を比較し、さらに、これらが決められた経緯、背景、およびこれらの基準が、法律もしくは条例などに基づいたものとして今後の移植医療にあるべき方向を研究した。さらに、今回の研究でわれわれは脳死下臓器組織提供が日常医療として定着している欧米における脳死判定や臓器提供プロセスの実情を調査し、本邦におけるよりよいシステム作り参考にすべき点を検出することに務めた。

#### A. 研究目的

欧米における脳死判定方法や、脳死判定基準に関して成人、小児に区別し検討した。

#### B. 研究方法

Transplant Procurement Management (TPM) より欧米の臓器提供数などのデータを収集し、各国での臓器提供システムを把握するために、移植法や制度、とくに脳死判定方法、脳死判定基準を中心に、その他死の定義、意思表示方法の違いを、我が国のシステムと比較し検討した。

##### （倫理面の配慮）

ドナー情報など個人レベルでの情報に関しては十分なプライバシーの保護、個人情報の秘匿、情報公開のあり方などについては、十分な配慮のもと実施した。

#### C. 研究結果

##### （1）臓器移植法と死の定義についての欧米と日本の比較

欧米各国における臓器移植法と死の定義について調査して得られた資料を示す（表 1）。我が国では脳死判定法がまだ議論となっており、一部改正の動きも出てきているところではある。我が国以外ではほとんどの国で、全脳死と脳幹死のそれぞれの違いがあるものの脳死を人の死と定義しており社会全体のコンセンサスも取れ認知度も高い。

##### （2）米国と日本の脳死判定方法、脳死判定基準について

米国でも臓器組織提供システムが整っているオハイオ州、シンシナティ大学病院における脳死判定基準を示す（図 1、2）。我が国の基準と異なる部分として、（1）除外例に年齢が含まれていない（2）平坦脳波を必ずしも必要としない（3）脳波検査で大脳皮質機能を正当に評価できない場合、血管ドップラーや血管造影を使う（4）脳幹反射検査において毛様体脊髄反射と眼球頭反射が含まれていない（5）無呼吸テスト（apnea test）について、テスト前の血液ガス vital sign などに関する基準、酸素の投与方法などの明確な基準が明記されていない、などが挙げられる。脳死判定法は各州、更には各施設によって詳細については様々であるが、基本的には The Uniform Determination Of Death Act in the United States によって規定されている。また臨床的には Wijdick ら<sup>1)2)</sup>の脳死診断などに準拠している施設が多い。

更に、オハイオ以外の全米各州に属する主な病院の脳死判定基準を比較のため調査した（表 2）。

##### （3）意思表示の方法とそれに関わる制度

欧米各国と我が国における意思表示の方法の比較を示す（表 3）。欧米各国はドナーカード又は国家登録システムによるものが多くを占めたが、意思表示のとらえ方に関しては、以下の二通りの制度が存在した。1つは Explicit Consent と呼ばれるもので生前の本人の意思を考慮し家族が判断するものであり、もう 1つは Presumed Consent と呼ばれ、生前に本人が「提供しません」という明確な意思表示がない限り、提供を「希望していた」とみなすものであった。この Presumed

Consent を導入しているのはスペイン、ベルギー、フランスであり、それらの国では臓器提供数が多い傾向にあった（表 4）。

これらのシステムに学ぶべきことは、移植医療の主役はあくまでも患者の意思であり、家族の意思であることが明確にされており、個人の意思という強い考えの下に移植医療が実施されていた。

#### D. 考案

今回の調査により、欧米各国、とくに米国における脳死判定は法によって定められた脳死の定義を前提としているものの、実際には各州および各病院で定めた基準に則り判定が行われていることが分かった。これは米国が約 30 年にわたって移植医療を推進してきた成果であり当然の結果と言えるだろう。この間になされてきた膨大な医学的、倫理的、社会的論争が礎になり、徐々に各施設の裁量が認められるようになったと思われる。

一方、米国における脳死判定基準に必ず盛り込まれるものとして (1) 回復不能な深昏睡 (2) 自発呼吸消失 (3) 対光反射、角膜反射、咽頭反射の消失が挙げられる。ただしそれ以外の基準については各州、各施設によって明らかな裁量が認められている。また、脳死は心臓死とともに「人の死」である事がはっきりと government law に明記されている事である。

日本においては、文化的小および宗教的背景が大きく異なるため簡単な比較は出来ない。しかし、現行の脳死判定については若干の緩和は必要だろう。我が国においても現在検討がなされているが、とくに年齢制限、apnea test、脳波検査の厳格な基準などがこれにあたるであろう。脳死判定の先にある移植医療により救命できる患者が多数いる現状を鑑みても、そのプロセスである脳死判定はスムーズに進行するように努力すべきである。

#### E. 結論

欧米各国における臓器移植法や死の定義、意思表示の方法などの法的事項、また脳死判定方法、脳死判定基準の現状を調査し、我が国との相違点を検討した。我が国では定着していない患者主体あるいは提供病院が中心となった様々な取り組みが行なわれていた。今後、提供病院側も被害者意識をすて、積極的に社会的事象である、脳死の

問題と向き合うことが必要と思われた。

次年度は提供施設における費用負担と人的負担の軽減化の方策を検討する予定である。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

#### G. 研究発表

##### 学会発表

- 1) 田中秀治：提供施設において何をなすべきか—ドナーアクションプログラム導入—。第 8 回臓器移植勉強会。2003 年 6 月 2 日。静岡。
- 2) 田中秀治：提供施設において何をなすべきか？。第 16 回日本脳死脳蘇生学会。2003 年 6 月 20 日。東京。
- 3) 田中秀治：救急施設における臓器提供医療へのあり方—ドナーアクションプログラムの導入—。第 17 回公開講演会。心移植について考えよう 2003。2003 年 7 月 13 日。東京。
- 4) 田中秀治：我が国の臓器提供の現状—救急医からの提言—。第 7 回日本心不全学会。2003 年 10 月 23 日。大阪。
- 5) 田中秀治ほか：杏林大学におけるドナーアクションプログラムへの取り組み。第 31 回日本救急医学会総会・学術集会ワークショップ。2003 年 11 月 19 日。東京。
- 6) 田中秀治ほか：提供施設において何をすべきか—ドナーアクションプログラムへの取り組み—。第 31 回日本救急医学会総会・学術集会教育講演。2003 年 11 月 21 日。東京。

#### H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む。）

特記すべきことなし。



図 1 Absence of cerebral function

---

1. Essential is that the cause of coma be known
  2. Deep coma without any response to verbal or painful stimuli
  3. All reversible causes of coma must be ruled out;
    - 1)hypothermia (core body temperature less than 33 °C)
    - 2)drug intoxication
    - 3)hypotension
    - 4)neuromuscular blockade
    - 5)sedating medicines
  4. The period of observation required to confirm the diagnosis of brain death will vary according to the specific clinical circumstances
  5. Confirmatory test for brain death
    - 1)electroencephalogram (an isoelectric EEG is not mandatory)
    - 2)Doppler ultrasonography
    - 3)cerebral angiography
    - 4)isotope angiography
- 

図 2 Absence of brain stem function

---

1. Absence of all stem reflexes
    - 1) pupillary size and reactivity
    - 2) corneal
    - 3) oculovestibular
    - 4) gag
    - 5) cough
  2. Apnea test  
apnea long enough for the PaCO<sub>2</sub> to become greater than 60 mmHg  
in the absence of metabolic alkalosis
- 
- (following hyperoxygenation on 100% oxygen on mechanical ventilation)

別紙・田中資料 2

米国・州別・脳死判定基準

	Lawrence Memorial Hospital (マサチューセッツ州)	St. Barnabas Hospital (ニューヨーク州)	University of Missouri (ミズーリ州)	Alameda County Medical Center (カリフォルニア州)
意識状態	深昏睡	深昏睡および自発運動の消失	深昏睡および刺激による自発運動消失	深昏睡および自発運動の消失
大脳皮質検査	脳波検査あるいは脳血流検査	明示されていない (補助検査として脳波検査、脳血流検査が記載されている)	脳波検査あるいは脳血流検査	明示されていない
脳幹反射	対光反射、角膜反射、眼球頭反射、毛様体脊髄反射、咽頭反射	咳反射、咽頭反射、角膜反射、対光反射、前庭反射	対光反射、角膜反射、眼球頭反射、毛様体脊髄反射、咳反射、嘔吐反射	対光反射、角膜反射、眼球頭反射、咳反射、嘔吐反射、前庭反射
無呼吸試験	試験開始から30分以内に PaCO <sub>2</sub> <60mmHgで陽性、10分毎に測定	試験前より4L/分の純酸素投与、 PaCO <sub>2</sub> <55mmHg	呼吸器離脱時に自発呼吸無 (無呼吸テストについて明示なし)	10分間胸部運動(-)、試験開始から10分間観察後、 PaCO <sub>2</sub> <55mmHg
判定時間	12時間 (低酸素が原因の場合、24時間)	12時間 (低酸素および低血圧をとまなう場合、24時間)	12時間 (新生児、乳児では48、24時間)	3時間
備考条件	除外規定における低体温の定義として32.2℃以下	判定は少なくとも2人の神経科医が行う	瞳孔正中固定	2回の判定は各々異なる医師により行われる 中枢体温35℃以上

最近3年間の臓器提供状況 (Cincinnati 地域)

	Ohio	Kentucky	Indiana	total Cincinnati area	total USA
2003	232	93	156	481	6457
2002	226	89	130	445	6190
2001	241	70	100	411	6080
total	699	252	386	1337	18727



WORLD HEALTH ORGANIZATION  
ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE

## Global consultation on regulatory requirements for human cells and tissues for transplantation (CTTx)

29 November – 1 December 2004, Ottawa, Canada

### Draft Programme of Work

#### Monday 29 November 2004

##### 08:30-09:45 Opening session

Welcome of participants

Opening addresses:

- Health Canada
- Public Health Agency of Canada
- WHO

TBA

Vladimir Lepakhin

Introduction of participants

Comments on Agenda

Election of Chairperson and Rapporteurs

##### 09:45-10:30 Session 1: Introduction

- WHO and transplantation, World Health Assembly Resolution WHA 57.18
- Objectives and expected outcomes for the consultation
- Cell and Tissue Regulatory oversight, example of Canada in a global perspective

Luc Noël

Luc Noël

TBA

##### 10:30-10:45 Coffee/Tea break

##### 10:45-13:00 Session 2: Global issues in CTTx

10:45-11:10 Tunisia, Iran, Pakistan

11:10-11:35 India, Sri Lanka, Thailand

11:35-12:05 Australia, China, Japan, Korea

12:05-13:00 Argentina, Brazil, Colombia, Cuba, Association of Latin American Tissue Banks (ALATB), Eye Bank Association of America (EAAB), American Association of Tissue Banks (AATB) USA, Canada

##### 13:00-14:00 Lunch break

##### 14:00-15:45 Session 2: Global issues in CTTx (continued)

14:00-14:15 Nigeria, South Africa

14:15-14:25 Council of Europe

14:25-14:35 European Union

- 14:35-15:15 France, Germany, Italy, United Kingdom, The Netherlands, Slovakia,  
Russia, European Association of Tissue Banks (EATB)
- 15:15-15:35 Regulatory oversight and surveillance of cells and tissues  
for transplantation, experience of the USA Jill Warner
- 15:40-16:00 Coffee break**
- 16:00-16:30 Session 2: Global issues in CTTx (continued)**
- 16:00-16:30 General discussion: global issues in CTTx
- 16:30-18:00 Session 3: Safety and Surveillance in CTTx**
- 16:30-16:50 The global need for risk assessment and essential requirements  
for cells and tissues Tony Giulivi
- 16:50-17:10 Towards a Global Knowledge Database on risks and safety measures  
for infections associated to human material for therapeutic use Silvano Wendel
- 17:10-18:00 General discussion: safety and surveillance in CTTx, global  
implications
- 18:00-18:15 Summary of the day Rapporteurs/Secretariat
- 18:15 End of Day 1**

## Tuesday 30 November 2004

- 08:00-10:30 Session 4: CTTx: Essentials for good practice, governance  
and oversight**
- 08:00-08:20 The role of national health authorities in ensuring access to safe  
effective and quality CTTx Bernard Loty
- 08:20-08:40 Essential process requirements for cell and tissue transplantation  
from procurement to follow-up of recipients Yeowon Sohn
- 08:40-10:00 General discussion: essentials for good practice, governance and  
oversight
- 10:00-10:30 Recapitulation and element for an aide-mémoire for CTTx Rapporteurs/  
Secretariat
- 10:30-10:45 Coffee/Tea break**
- 10:45 -13:00 Session 5: Cross-cutting specifications for CTTx**
- 10:45-10:55 Normative work at WHO David Wood
- 10:55-11:15 Definition and classification of CTTx Deirdre Fehily
- 11:15-11:35 Cross-cutting specifications for CTTx, the example of the  
Canadian standards Paul Dubord
- 11:35-11:50 Proposed method for global core specifications for cells and  
tissues for transplantation Deirdre Fehily
- 11:50-13:00 General discussion: common requirement for CT for transplantation
- 13:10-14:00 Lunch break**
- 14:00 -15:45 Session 6: Core specifications for essential CTTx**
- 14:00-15:30 Breakout groups: core specifications:

- bone musculo-skeletal                      George Galea/Bernard Loty
- skin heart valves                              Jan Koller/Deirdre Fehily
- cornea amniotic membrane                Naoshi Shinozaki/ Virender Singh Sangwan
- haematopoietic stem cells                  Yeowon Sohn/Denis Confer

**15:40-16:00**    *Coffe/Tea break*

**16:00-17:45**    **Session 6: Core specifications for essential CTTx (continued)**

16:00-17:45    Report and discussions

17:45:18:00    Summary of the day

Rapporteurs/Secretariat

**18:00**            *End of Day 2*

## **Wednesday 1 December 2004**

**08:00-10:30**    **Session 7: Access and international circulation of CTTx**

08:00-08:20    Haematopoietic stem cells

Denis Confer

08:20-08:40    Cornea

Upali Mendis

08:40-09:00    Heart valves

Arlinke Borkhorst

08:40-10:30    General discussion: international circulation of CTTx

**10:30-10:45**    *Coffee/Tea break*

**10:30-12:30**    **Session 8: Next steps**

10:45-11:05    Cells and tissues for transplantation from basic to biotech.

Albert Farrugia

11:05-12:00    General discussion: future work and planning

12:00-12:30    Adoption of recommendations, planning for future work and conclusions

Rapporteurs/Secretariat

**12:30-13:00**    **Session 9: Closing session**

**13:00**            *End of meeting*



# WORLD HEALTH ORGANIZATION

---

## Report

### First Global Consultation on Regulatory Requirements for Human Cells and Tissues for Transplantation

Ottawa, 29 November to 1 December 2004

## *Introductory Note from the Secretariat*

This publication reports on the deliberations and outcomes of the first Global Consultation on Regulatory Requirements for Human Cells and Tissues for Transplantation, held in Ottawa from 29 November to 1 December 2004. The Ottawa meeting represents the first step in WHO involvement in harmonizing global practices in the procurement, processing and transplantation of human cells and tissues, along the requirements of World Health Assembly Resolution WHA57.18 on Human Organ and Tissue Transplantation adopted in May 2004.

This meeting was made possible thanks to the support of the Canadian Ministry of Health, through Health Canada and the Public Health Agency of Canada. We gratefully acknowledge this aid and, in particular, we wish to thank the staff of these two organizations for their efficient assistance in preparing and supporting the consultation.

This report represents the views of the participants, not necessarily those of WHO. The report was prepared by the undersigned with the efficient administrative and secretarial support of Christine Faivre-Pierret. It is based on a draft prepared by the meeting Rapporteurs, Deirdre Fehily and Jill Warner-Hartzler, who deserve thanks for their dedication and their success at capturing and summarizing complex material with clarity. Deirdre Fehily also played an important role in the preparation of this consultation and her input is gratefully acknowledged. All the participants in the consultation should be thanked for their active participation and their will to achieve consensus. The secretariat owes special thanks to the Chairman of the meeting, Elwyn Griffiths, for his steady and thoughtful chairmanship.

The report was submitted to all participants for comment. We are grateful to them for their input. Any error or omissions are, of course, our responsibility, not theirs.

Luc Noël, Coordinator, HTP/EHT/CPR

## Executive Summary

Cells and tissues for transplantation (CTTx) constitute a specific class of health products with important therapeutic value, as they have in many cases no equivalent in restoring life-supporting or essential functions. Yet many countries have poor access to essential CTTx, such as cornea. At national level in most countries CTTx activity data is not available. Many countries are lacking regulatory frameworks for CTTx despite the inherent disease transmission risks associated with the transplantation of human material. Many CTTx are circulating across international boundaries to meet patient needs, in physical or immunological characteristics, or simply to bridge a supply gap. A large proportion of these CTTx circulate outside of any regulatory oversight.

World Health Assembly Resolution WHA 57.18 urges Member States to "implement effective national oversight of procurement, processing and transplantation of human cells, tissues and organs, including ensuring accountability for human material for transplantation and its traceability". The development of regulations and planning for CTTx services is the responsibility of national health authorities in order to ensure protection of the donor, patient safety and clinical efficacy. Beyond outcomes for the donor and the recipient, current developments in the area of cellular therapy and tissue engineering need to progress in a clear regulatory environment. The benefits of implementing a comprehensive regulatory framework outweigh the cost of the necessary investment.

A comprehensive regulatory framework encompasses defining a system of reference, such as standards, providing specifications for CTTx which should be legally mandated, a system for ensuring compliance and enforcement and a surveillance system. It is important that regulation address public and private activities alike. Both should be associated with the process of reaching an agreement on requirements and best practices, in particular through the input of professional societies and all stakeholders.

Requirements for CTTx must balance high quality with the need to ensure availability and must not limit innovation or serve as a barrier to international exchanges.

Participants in the consultation examined first drafts of core global specifications for basic essential tissue and cell products that are used globally and are moved between countries or marketed commercially (frozen bone or tendon, freeze-dried bone, skin, amniotic membrane, cryopreserved cardiac valves and vascular segments, cornea, fresh haematopoietic stem cells, cryopreserved allogeneic unrelated cord blood stem cells and cryopreserved autologous or directed cord blood stem cells). These drafts were based on existing standards and regulations, they address donor selection, testing, contamination control, packaging and labelling. They will aim at describing core requirements within reach of any country, irrespective of resources, and should allow the achievement of a first step towards harmonization and define acceptable limits. The drafts, incorporating suggestions from the meeting, will be submitted to further expert consultation and will be proposed for consideration by the WHO Expert Committee on Biological Standardization.

At the level of cell and tissue establishments and clinical users, a quality management system is necessary to control the process from donor selection to clinical outcomes. This constitutes the essential requirements for cell and tissue establishments. There are several well-developed and tested quality systems applicable to cell and tissue banking. They must be



thoroughly and consistently implemented in all their elements, particularly with regard to traceability, adequate documentation and adverse events reporting and investigation.

Adverse events reporting should be incorporated at an early stage into the implementation of the regulation of CTTx. The human origin, the risk of transmissible agents, the susceptibility to microbial contamination and in general the limited experience in clinical trials of processing methods or clinical use have made vigilance and surveillance a major component of ensuring the safety of CTTx. Surveillance is essential in the development of transplantation strategies and policies. It should be active and comprehensive, not only limited to adverse events reporting, and would provide an opportunity for valuable collaboration of clinicians, operators, regulators and health authorities. Considering the international circulation of CTTx, and also the international circulation of individuals and the global nature of infectious threats, effective surveillance requires international collaboration. As part of WHO's strategy, and consistent with the requirements of Resolution WHA57.18, a Global Knowledge Database on Transplantation will be developed with Member States, which will address practices, safety, quality, efficacy, epidemiology and ethical issues.

The considerable experience of managing and regulating CTTx banking activities in some developed countries provides invaluable guidance to other countries as they embark upon this task. The meeting provided the key elements of an Aide mémoire for CTTx services and their oversight by national regulatory authorities. A comprehensive oversight of cell and tissue transplantation activities will ensure inspection and the authorization of CTTx establishments. In developed countries many CTTx establishments were obliged to close as they could not comply with quality and safety requirements, due to their limited resources. It is essential that countries now developing their CTTx services plan for centralized cell and tissue banks, which are capable of effectively implementing quality systems while ensuring patient access.

The Ottawa consultation marks the first step in international harmonization of CTTx. As cell and tissue transplantation services develop and increase in scale globally, WHO will develop its activities to assist Member States in achieving the optimal level of quality safety and efficacy of human tissue and cell products in an harmonized manner at global level.

## 別紙 4

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

## 雑誌

著者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻 号	ページ	出版年
白倉良太	異種移植その後： $\alpha$ 1-3GT 欠損ブタ 誕生でどう変わった？	今日の移植	17 (1)	21-33	2004. 1.
白倉良太	WHO 国際会議報告 <Ethics, access and safety in tissue and organ transplantation: Issues of global concern>	移植	39 (1)	65-76	2004. 2.
白倉良太	異種移植：最近の話題	Organ Biology	11 (1)	11-19	2004. 4.

# 異種移植その後

## — $\alpha$ 1-3 GT欠損ブタ誕生でどう変わった?—

白倉良太\*

### review article

### Transplantation Now

*Current topics in xenotransplantation : What does happen after "knock-out"?*

この3年間、世界各地でヒト補体制御蛋白(DAF)を強発現したブタの各種臓器、組織がサルに移植された。平均生着期間は過剰気味の免疫抑制下に約1カ月、最長生存も4カ月までという成績であった。しかし、発表の多くはチャンピオンデータで、腎移植の集計報告によると、234例中超急性拒絶反応は1例も認められなかったが、91例が4日以内に死亡している。DAFブタの限界がみえたといえる。第7回国際異種移植学会でガラクトース転位酵素をノックアウトしたブタ(ホモ接合体)の移植成績が発表された。心移植(3例)は平均59日で拒絶され、腎移植(5例)では免疫寛容の導入が試みられたが最長81日で機能廃絶した。単独の遺伝子改変では、超急性拒絶反応は乗り越れても結局拒絶されることがわかった。つぎなる戦略が求められている。

Ryota Shirakura\*

**key words :** hDAF-TG ブタ,  $\alpha$ 1-3 GT-TG ブタ, 異種移植の定義, national and international regulation

前回“異種移植用遺伝子改変ブタの開発”(本誌14巻1号, 2001年)を執筆してから3年近くなる。その際、なぜ異種移植が必要か、なぜブタなのか、遺伝子改変でなにを目指すか、リスク—特にブタの遺伝子内に内在するレトロウイルス(PERV)のリスクと倫理性について概説した。そして、将来の展望として、クローン個体作製技術を応用して主たる異種抗原であるGal $\alpha$ 1-3 Gal epitopesをつくり出す糖転移酵素 $\alpha$ 1-3 galactosyltransferase( $\alpha$ 1-3 GT)をノックアウトしたブタ(GT-KOブタ)がまもなく生まれるであろうこと、そうなる超急性拒絶反応は克服されるであろうことを述べた。

予想どおり、2001年9月と12月に、別々の会社でヘテロ接合体ながらGT-KOブタが誕生した<sup>1,2)</sup>。そして、2002年6月にホモ接合体のGT-KOブタがうまれた<sup>3)</sup>。ホモ接合体のGT-KOブタの腎臓と心臓をヒビに移植した実験成績が、昨年

の第7回国際異種移植学会(2003年9月30日～10月4日, グラスゴー, 以下, 7th IXA)で発表された。心臓が最長例で62日、腎臓が81日生着したという報告であった。

この成績は、一般には「すごい!」、「やっぱり」と受け止められ、賞賛されたが、GT-KOブタの作成に関わってきた者には拍子抜けだった。もっと延びるはずだったのである。遺伝子改変ブタを開発してきた企業のなかには、開発を中止したり、計画を縮小するところも出てきた。PERVの危険性もまだ払拭されていないし、先行きはけっして明るくないというところだが、世界は必ずしもそうではない。以下の定義に従えば、臨床試験は着実に始まっているともいえる。

本稿では、2001年以降に報告された異種移植に関するトピックスを紹介するが、ここでいう“異種移植”の定義は、以下のようにWHOやFDAのガイドラインに示されたものである。

“Xenotransplantation” is defined as any procedure that involves the transplantation, implantation, or infusion into a human recipient

\*Division of Organ Transplantation, Department of Regenerative Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine 大阪大学大学院医学系研究科未来医療開発専攻組織再生医学講座臓器置換分野

of either

- (a) live cells, tissues, or organs from a nonhuman animal source, or
- (b) human body fluids, cells, tissues or organs that have had *ex vivo* contact with live nonhuman animal cells, tissues or organs.

この定義によると、フィダー細胞上で培養されたケラチノサイトによってつくられた自己再生皮膚も、異種移植に含まれることになる。

### 遺伝子改変ブタ等の開発状況と移植成績

#### 1. 主な開発会社と製品(→は会社の譲渡先)

(1) PPL Therapeutics Inc. (Blacksburg, Virginia, USA; in collaboration with Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA) → Regenecor Holdings Inc. (University of Pittsburgh Medical Center and others)

- ヘテロ接合体の GT-KO ブタ (2001 年 12 月に誕生)
- ホモ接合体の GT-KO ブタ (2002 年 6 月 25 日に誕生)

(2) Immerge BioTherapeutics Inc. (Charlestown, Massachusetts, USA; in collaboration with University of Missouri, Columbia, USA; Novartis Pharma AG Co. 傘下)

- ヘテロ接合体の GT-KO ブタ (2001 年 9 月に誕生)
- ホモ接合体の GT-KO ブタ (2002 年 11 月に誕生)
- GAS 914 (poly L-lysine conjugated to  $\alpha$ Gal type 2 and 6 oligosaccharides;  $\alpha$ Gal 抗体中和薬)
- BAS-Gal (BSA conjugated to  $\alpha$ Gal type 2 oligosaccharides;  $\alpha$ Gal 抗体中和薬)

(3) Imutran Ltd. (Novartis Pharma AG Co. Cambridge, UK) → Immerge BioTherapeutics Inc.

- hDAF(CD55)-TG ブタ
- hMCP(CD46)-TG ブタ

(4) Alexion Pharmaceuticals Inc. (Cheshire, CT, USA; in collaboration with University of Connecticut

and University of Minnesota)

- CD59 + HT TG ブタ

(5) Nextran Inc. (Princeton, NJ, USA)

→ Baxter Healthcare Co.

→ Mayo Clinic (Rochester, Minnesota, USA)

- hCD46-TG ブタ
- hCD46 + HT TG ブタ
- NEX1285 ( $\alpha$ Gal-PEG conjugate;  $\alpha$ Gal 抗体中和薬). PEG: polyethylene glycol

(6) BresaGen Ltd. (Melbourne, Australia)

- CD46 + HT TG ブタ
- CD55 + CD59-TG ブタ

(7) (株)日本動物工芸研究所(つくば)

- hDAF + GnT-III TG ブタ

#### 2. hDAF ブタの移植成績

臓器別にいくつかトピックスを紹介する。

##### (1) 体外肝灌流

Imutran 社製のヒト decay-accelerating factor 発現ブタ (hDAF ブタ) の肝臓を新鮮ヒト血液で灌流する実験 (6 時間, 5 例) では, 灌流 6 時間後の遺伝子導入ブタの肝臓には組織学的に変化はなく, 軽度の IgG, IgM の沈着を認めた以外, ブタ血液で同様に灌流した肝臓と変わらなかった<sup>4)</sup>。灌流液中の生化学的指標にも変化はみられなかった。一方, 遺伝子の入っていない同胞の肝臓をヒト血液で灌流した場合は, すべて灌流不可能となり, 当然ながら超急性拒絶反応の典型的な組織像を示した。

同じく Imutran 社製の hDAF ブタを使って行ったヒト新鮮血による常温体外肝灌流実験が, 2001 年にシカゴで行われた第 6 回国際異種移植学会 (以下, 6th IXA) で報告された (演題 #340)。5 回行って, すべて 72 時間以上灌流可能であった。灌流中灌流圧の上昇はなく, pH や電解質の値に変化はなく, 補体や factor V 等の蛋白合成も維持され, 病理組織学的にも組織破壊は軽度だった。しかし, 強度の貧血に陥った。この発表では, 遺伝子が入っていないブタの肝臓も変化は強いが, 72 時間の灌流が可能であったということから, 灌流血液の量・質 (抗体価, 補体活性等) を確認する必要